



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

ارزیابی اثرات ضد میکروبی مشتقات جدید سارافلوکساسین با استخلاف

فنیل اکسی ایمینواتیل پیپرازین

توسط:

احسان سلیمانی

استاد راهنما:

دکتر محمد حسن مصحفی

دکتر علیرضا فرومدی

شماره پایان نامه: ۹۴۸

دی ماه ۱۳۹۶





Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Pharmacy

For the Certificate of Pharm. D. Degree

Title:

**Evaluation of antibacterial effects of some new derivatives of
sarafloxacin**

By:

Ehsan Soleimani

Supervisors:

Dr. Mohammad Hassan Moshafi

Dr. Alireza Foroumadi

December 2017

Thesis NO:948

مقدمه: کینولون ها خانواده بسیار مهمی از مواد آنتی باکتریال وسیع الطیف می باشند. پس از کشف نالیدیکسیک اسید^۱ در سال ۱۹۶۰ با افزودن فلونئور در موقعیت ۶ و حلقه پیرازین در موقعیت ۷ آن، به طور قابل توجهی بر خاصیت ضد میکروبی آنها افزوده شد. براساس مطالعات انجام گرفته یکی از موقعیت هایی که استخلاف حجیم روی آن تحمل می گردد و خواص آنتی باکتریایی ترکیب را افزایش می دهد، موقعیت ۷ می باشد. بنابراین تغییرات موقعیت شماره ۷ در حلقه اصلی کینولون ها از اهمیت زیادی برخوردار است. با توجه به افزایش روزافزون مقاومت میکروبی و نیاز به آنتی بیوتیک های نوین، در این مطالعه ۶ مشتق جدید از سارافلوکساسین (طراحی و سنتز شده در دانشگاه علوم پزشکی تهران) مورد ارزیابی اثرات ضد میکروبی قرار گرفت و MIC آن ها اندازه گیری شد.

روش کار: MIC^۲ شش ترکیب مورد مطالعه (S-S-1 تا S-S-6) با استفاده از روش رقیق سازی در محیط جامد بر روی منتخبی از باکتریهای گرم مثبت و گرم منفی مورد بررسی قرار گرفت. از استاندارد (سارافلوکساسین)^۳ جهت مقایسه اثرات ضد میکروبی به عنوان کنترل استفاده شد. بدین منظور، مقدار ۶/۴ میلی گرم از هریک از مشتقات سارافلوکساسین در کمترین مقدار حلال دی متیل سولفوکساید حل و با آب مقطر به حجم ۱۰ ml رسانده شد. از محلول استوک هر یک از ترکیبات، ۱۰ سری محلول با غلظت های از ۶۴ $\mu\text{g/ml}$ تا ۰/۱۲۵ $\mu\text{g/ml}$ تهیه شد. بدین ترتیب که رقیق سازی اولیه در محیط مولر هیتون براث انجام و سپس ۲ ml از رقت های فوق به ۱۸ ml محیط مولر هیتون آگار دردمای ۵۰ درجه سانتی گراد اضافه گردید تا غلظت نهایی ترکیبات در محدوده ی

^۱Nalidixic Acid^۲ Minimum Inhibitory Concentration^۳ Sarafloxacin

فوق اشاره بدست آید. سپس MIC این ترکیبات براساس حداقل غلظت لازم برای مهار رشد باکتری به روش عدم مشاهده رشد کلونی در پلیت انجام گرفت.

نتایج : پس از بررسی MIC ترکیبات سنتز شده و مقایسه آن با MIC گروه کنترل، مشاهده شد که ترکیب S-S-4 دارای اثر ضد میکروبی قوی تری نسبت به استاندارد میباشد. سایر ترکیبات سنتز شده، علیرغم داشتن اثرات ضد میکروبی به مراتب ضعیف تر از استاندارد سارافلوکساسین بودند.

کلمات کلیدی : حداقل غلظت مهارکنندگی، کینولون، پپرازین، سارافلوکساسین، آنتی باکتریال

Abstract:

Introduction: Quinolones are a large group of broad-spectrum antibacterial compounds. After discovering nalidixic acid in 1960s, their antibacterial activity were dramatically increased by adding fluorine at C-6 and piperazine at C-7 positions. According to studies, C-7 position can tolerate bulky substitutions which give rise to improve antibacterial effects. Therefore, the variation of C-7 position has been emphasized and is of high importance. Regarding to the increase in microbial resistance against current antimicrobial agents and the necessity of preparation of new agents, in the current study 6 new derivative of sarafloxacin (designed and synthesized in Tehran University of medical sciences) were evaluated regarding their anti-microbial effects and their MIC¹ were determined.

Material and methods: The MIC of 6 studied compounds (S-S-1 to S-S-6) were assessed on chosen gram positive and gram negative bacteria strains using agar dilution method. An amount of 6.4 mg of the sarafloxacin derivatives were dissolved in a minimum amount of dimethylsulfoxide and the volume was made to 10 ml using distilled water. From the stock solution of each compound, 10 serial concentrations from 64 µg/ml to 0.125 µg/ml were prepared. To do this, the primary solution was prepared in Muller-Hinton Broth and then two ml of each serial dilution was added to 18 ml of Muller-Hinton agar medium at 50 °C to give the final concentration in the above-mentioned range. Then, the MIC of the test compounds were determined based on the minimum required concentration for inhibition of the colonial growth on the plates.

Result: Following the assessment of MIC of the synthesized compounds and comparison of the MIC results with the results of standard (sarafloxacin), it was observed that the compound S-S-4 has stronger antibacterial effect in comparison with the standard. Other synthesized compounds in spite of having antibacterial effect their potency are much weaker than sarafloxacin.

Keywords: Minimum Inhibitory Concentration (MIC), Piperazine, Sarafloxacin, Antibacterial

¹ Minimum Inhibitory Concentration



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای احسان سلیمانی دانشجوی داروسازی ورودی ۸۹ به شماره ۹۴۸
تحت عنوان:

"ارزیابی اثرات ضد میکروبی مشتت جدید سارافلوکاسین با استخلاف فیل اکسی اینسواتیل پمپرازین"

اساتید راهنما:

۱- دکتر محمدحسن مصحفی

اساتید مشاور:

- دکتر علیرضا فرومدی

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر محمد احمدی نژاد

۲- دکتر مصطفی پورنامداری

۳- دکتر صالحه صبوری

۴- دکتر محمد مرادی

در تاریخ ۹۶/۱۰/۶ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹،۴۴

(با حروف) در روز دهم به تصویب رسید.

دکتر یعقوب پورشجاعی

رئیس اداره پایان نامه

دکتر محمودرضا حیدری

رئیس دانشکده

